



Studies on Oscillatory Potentials in Electroretinogram as a Marker of Visual Abnormalities in Vitamin A Deficiency

著者	柿内 太
その他のタイトル	ビタミンA欠乏症による視覚障害マーカーとしての律動様小波の重要性に関する研究
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2013
報告番号	12102甲第6945号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00122525

氏名（本籍）	柿内 太（高知県）
学位の種類	博 士（学術）
学位記番号	博 甲 第 6945 号
学位授与年月日	平成26年 3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科

学位論文題目 **Studies on Oscillatory Potentials in Electroretinogram as a Marker of Visual Abnormalities in Vitamin A Deficiency**
(ビタミンA欠乏症による視覚障害マーカーとしての律動様小波の重要性に関する研究)

主査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	臼井 健郎
副査	筑波大学講師	博士（学術）	加香 孝一郎
副査	筑波大学准教授	博士（獣医学）	杉山 文博

論 文 の 要 旨

ビタミン A 欠乏（VAD）症は網膜外層に存在する光受容細胞の機能障害を誘導し、夜盲症などの視機能障害を引き起こすほか、しばしばコントラスト感度の低下を発症することが報告されている。網膜内層細胞の異常と関連していると考えられるコントラスト感度の低下は、糖尿病患者やパーキンソン病患者でも確認されているが、VAD 症患者における発症メカニズムは明らかになっていない。また、光受容細胞の機能障害は網膜電位測定（ERG）の a 波の減少として検出可能である一方、VAD によるコントラスト感度の低下については、研究報告は少ない。そこで筆者はラットの VAD モデルを作製し、ERG の律動様小波（OP 波）を測定することで、VAD の網膜内層細胞機能への影響を調査した。

本研究では、Brown Norway ラットにビタミン A 欠乏食を与えることによって、VAD モデルを作製した。実験開始から 10 週目に血漿中及び網膜中のレチノイド濃度の有意な低下が認められた時点で体重増加抑制は見られたものの、実験期間を通して一般状態に異常所見は認められなかった。この時点での網膜電位測定では、光受容細胞の機能障害を意味する a 波の僅かな変化が確認された。以上の結果から、本モデルは僅かな視機能障害を持つ軽度の VAD 症を呈していると考えられた。さらに詳細な ERG の解析により、この軽度 VAD モデルでは、a 波よりも有意に OP 波が減弱していることを明らかにした。OP 波はアマクリン細胞などの網膜内層細胞の活性を反映しているため、VAD は網膜外層細胞だけでなく、内層細胞の機能不全も引き起こすことが示唆された。

次に著者は、VAD による OP 波の減弱、すなわち網膜内層細胞の機能不全のメカニズムにドーパミン経路が関与している可能性について調査した。ビタミン A/レチノイドは、核内受容体である RARs、RXRs

を介したドーパミン受容体の発現制御していることが明らかとなっているため、VAD モデルの網膜内ドーパミン受容体の mRNA を real time PCR 法にて解析したところ、VAD モデルと正常ラットの間に有意な差は認められなかった。アマクリン細胞などの網膜内層細胞はドーパミン以外にも種々の神経伝達物質による情報伝達を行っているため、本モデルにおける網膜内層細胞の機能低下はその他の神経伝達物質の関与が疑われた。

本研究において、筆者は、そのメカニズムは不明であるものの、VAD 症が従来報告されてきた光受容細胞の機能障害だけでなく、網膜内層細胞の機能不全も引き起こすことを明らかにした。網膜内層細胞の機能不全は、前述したコントラスト感度の低下に大きく寄与している可能性が考えられる。また、OP 波の変化は、本モデルのような軽度の VAD 状態から検出されていることから、VAD による視機能不全を早期に発見できる可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究で見出した知見は、ビタミン A/レチノイドが網膜内層細胞機能へ関与しているという事実を初めて示しただけでなく、VAD 症の早期発見、或いは視機能障害の予測マーカーとしての OP 波解析の有用性を示唆している。

本研究では、ビタミン A の網膜内層細胞機能への作用メカニズムについて、レチノイド受容体を介したドーパミン経路について考察されているものの、その関与は明らかになっておらず、ドーパミン以外の神経伝達物質の関与も疑われる。上記の点は、今後、OP 波の臨床的有用性を示していくために重要であり、さらなる研究報告が待たれる。しかしながら、本研究の軽度 VAD モデルでみられた OP 波の減弱は、これまで不明であった VAD によるコントラスト感度の低下と関与している可能性があり、基礎的知見として非常に大きい意義があると考えられる。

以上のように、著者は軽度 VAD モデルラットを自ら作製し、従来の報告にはなかった網膜内層細胞におけるビタミン A/レチノイドの重要性を示し、疾患診断或いは治療方法の開発に繋がる有用な知見を発見したと判断される。

平成 26 年 1 月 23 日、学位論文審査委員会において、加香副査を除く審査委員全員の出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、(加香副査から預かった質問も含め)関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。平成 26 年 1 月 27 日、加香副査に論文の審査及び最終試験に関する説明と報告を行い、了承いただいた。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるのに十分な資格を有する者として認める。